



**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

**GRADO EN MEDICINA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Estudio de los niveles séricos de las “nuevas” adipoquinas en  
pacientes con hidradenitis supurativa (acne inverso)**

**Study of serum levels of “new” adipokines in patients with  
hidradenitis suppurativa (acne inversa)**

**Autor: Diego Díaz Pérez**

**Director/es: Marcos A. González López**

**Santander, junio 2020**

# ÍNDICE

RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1.HIDRADENITIS SUPURATIVA.....	4
1.1.1. Concepto.....	4
1.1.2. Epidemiología.....	4
1.1.3. Etiopatogenia.....	5
1.1.4. Manifestaciones clínicas.....	7
1.1.5. Escalas de gravedad.....	9
1.1.6. Tratamiento general.....	12
1.1.7. Hidradenitis supurativa y riesgo cardiovascular.....	14
1.1.8. Hidradenitis supurativa y su relación con el síndrome metabólico y la insulino-resistencia.....	16
1.2.ADIPOQUINAS.....	17
1.2.1. Concepto.....	17
1.2.2. Omentina.....	18
1.2.3. Apelina.....	18
1.2.4. Visfatina.....	19
1.2.5. Adipoquinas, inflamación y trastornos metabólicos.....	19
2. OBJETIVOS.....	20

2.1.PRINCIPAL.....	21
2.2.SECUNDARIO.....	21
3. METODOLOGÍA.....	22
3.1.TIPO DE ESTUDIO.....	23
3.2.PARTICIPANTES.....	23
3.3.RECOGIDA DE DATOS.....	24
3.3.1. Datos demográficos.....	24
3.3.2. Medidas antropométricas.....	25
3.3.3. Estudios analíticos.....	25
3.3.4. Estudios estadísticos.....	25
4. RESULTADOS.....	26
5. DISCUSIÓN.....	30
6. CONCLUSIONES.....	33
7. BIBLIOGRAFÍA.....	35
AGRADECIMIENTOS.....	47

## RESUMEN

**Palabras clave:**

**Hidradenitis  
supurativa,  
adipoquinas,  
omentina,  
visfatina,  
apelina.**

**Introducción:** Las adipoquinas son unas moléculas secretadas por el tejido adiposo que desempeñan múltiples acciones en el organismo entre las que destaca la regulación de procesos inmunes y metabólicos. Se han observado alteraciones en su secreción en diversas enfermedades sistémicas, incluida la hidradenitis supurativa (HS).

**Objetivos:** Estudiar los niveles séricos de omentina, apelina y visfatina en pacientes con HS comparándolos con un grupo control, así como determinar si existe una relación entre dichos niveles y la gravedad de la HS.

**Metodología:** Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en el que se incluyeron 78 pacientes con HS y 62 controles en los que se midieron, entre otras variables, los niveles de las adipoquinas omentina, apelina y visfatina. Adicionalmente se estratificó la HS en función de su gravedad mediante la escala HS-PGA.

**Resultados:** Se observó un incremento en los niveles de las 3 adipoquinas en pacientes con HS respecto al grupo control: omentina [513,1 (364,9-631,1) vs 309,0 (238,1-377,4)], apelina [569,6 (292,7-829,7) vs 465,1 (286,1-762,9)] y visfatina [21,7 (19,3-24,5) vs 12,3 (8,6-14,5)]. Estas diferencias permanecieron siendo significativas después de ajustar por edad, sexo e índice de masas corporal (IMC). Los niveles séricos de apelina fueron también más altos en los pacientes con HS, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. En cuanto a la gravedad de la HS no hubo relación entre ésta y los niveles de las adipoquinas.

**Conclusiones:** Los pacientes con HS presentan niveles séricos estadísticamente superiores de omentina y visfatina en comparación con los sujetos control. No se observó correlación entre los niveles de las adipoquinas y la gravedad de la HS.

## ABSTRACT

**Key words:**  
**Hidradenitis  
suppurative,  
adipokines,  
omentin,  
visfatin, apelin.**

**Introduction:** Adipokines are molecules secreted by adipose tissue which have been implicated in the regulation of immune responses and metabolic processes. The secretion of adipokines has been found to be dysregulated in many diseases, including hidradenitis suppurative (HS).

**Objectives:** To study the serum levels of omentin, apelin and visfatin in patients with HS compared to a control group, as well as to determine whether there is a relation between these levels and the severity of the HS.

**Metodology:** A case-control study was conducted which included 140 participants (78 patients with HS and 62 controls). Patients with HS were stratified according to their severity levels, calculated using the HS-PGA scale. Among other variables, plasma levels of omentin, visfatin and apelin were measured.

**Results:** The plasma concentrations of omentin and visfatin were significantly higher in patients with HS compared to the control group: omentin [513,1 (364,9-631,1) vs 309,0 (238,1-377,4)], vs 465,1 (286,1-762,9)] and visfatin [21,7 (19,3-24,5) vs 12,3 (8,6-14,5)]. These differences remained statistically significant after adjustment by age, sex and body mass index (BMI). Apelin serum levels were also higher in the HS patients, although this difference was no statistically significant. The serum levels of adipokines did not correlate with disease severity.

**Conclusions:** Serum levels of omentin and visfatin were significantly higher in patients with HS compared to the control group. There was no correlation between adipokine levels and disease severity.

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. HIDRADENITIS SUPURATIVA**

#### **1.1.1. CONCEPTO**

La hidradenitis supurativa (HS) o acné inverso es una enfermedad cutánea inflamatoria y crónica que afecta al folículo piloso y se caracteriza por la aparición recidivante de nódulos inflamatorios, abscesos y fístulas. Afecta sobre todo a zonas intertriginosas donde se encuentran glándulas apocrinas, con especial predilección por la axila, el área inguinal y la región anogenital<sup>(1)</sup> y menos frecuentemente otras áreas anatómicas como la nuca, la región retroauricular o la submamaria<sup>(2, 3)</sup>. Además de ser una enfermedad que causa gran dolor a quien la padece, provoca un importante deterioro en la calidad de vida del paciente que encuentra en ocasiones dificultades sobre todo para la relación interpersonal con elevados niveles de depresión e inactividad<sup>(4, 5)</sup>.

#### **1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

Los HS es una patología no muy estudiada epidemiológicamente. Las diferencias metodológicas de los estudios sobre la misma, así como las desigualdades poblacionales hacen que haya cierta variabilidad en cuanto a su prevalencia, oscilando en cifras de entre 1% y 4% de la población. La mayoría de estudios se han realizado en poblaciones europeas o norteamericanas. Algunos de los resultados obtenidos en estos estudios son los siguientes: estudio de Revuz et al.<sup>(6)</sup> realizado con población francesa de edad superior a 15 años, estima una prevalencia de HS del 0,97%; estudio poblacional realizado en los Estados Unidos (Minnesota)<sup>(7)</sup> obtiene un valor del 0,13%; estudio retrospectivo de casos y controles de Shlyankevich et al.<sup>(8)</sup> estima unos valores del 0,08%; otro estudio realizado en población danesa de acuerdo a los síntomas de la HS muestra cifras de prevalencia entorno al 4%<sup>(9)</sup>. Las diferencias observadas en cuanto a tasas de prevalencia se deben a la diferente metodología empleada en los estudios.

La edad de inicio de la HS es variable pero suele presentarse tras la pubertad, manteniéndose activa durante las 3ª y 4ª décadas de la vida. Asimismo, en el sexo femenino parece haber una cierta mejoría en relación con la menopausia siendo más habitual que se encuentre activa a partir de la 5ª década en varones<sup>(10, 11)</sup>.

En lo que respecta a las diferencias en cuanto al sexo, muestra una mayor tasa de afectación femenina con un ratio mujer:varón de alrededor de 3:1.

La distribución étnica no ha sido muy estudiada en este caso, si bien es cierto que un estudio llevado a cabo con población norteamericana ha demostrado que es más frecuente en individuos de raza negra<sup>(12)</sup>.

### 1.1.3. ETIOPATOGENIA

Hoy en día se considera la HS como un trastorno inflamatorio del folículo pilosebáceo y aunque aún no está del todo claro, se cree que tiene su origen en una disregulación del sistema inmunitario en personas que tienen una predisposición genética de base. Asimismo, están involucrados factores exógenos que actuarían como precipitantes o exacerbantes y que pueden alterar el curso de la enfermedad<sup>(13)</sup>.

El proceso comienza con hiperqueratosis y taponamiento folicular, que provocan la dilatación de la unidad pilosebácea. Esto hace que el folículo se rompa con la consiguiente salida del contenido folicular a la dermis dando lugar a una reacción inflamatoria secundaria en la que se ven atraídas células inflamatorias que liberan nuevas citoquinas que hacen que se perpetúe el proceso.

Si bien se cree que la sucesión de eventos es la anteriormente comentada, aún es un misterio el mecanismo causante del estado de inflamación crónico del folículo. La relación de la HS con otras patologías de carácter autoinflamatorio tales como la enfermedad de Crohn o el pioderma gangrenoso refuerzan la idea del desequilibrio inmunológico en áreas intertriginosas extensas como responsable de la perpetuación del proceso.

#### **Factores predisponentes de hidradenitis supurativa**

**Aspectos genéticos:** la agregación familiar está presente en torno al 40% de los pacientes<sup>(14)</sup>. El patrón de herencia que se observa con mayor frecuencia es el autosómico dominante. Los genes situados en los locus 1p21.1-1q25.324 presentan mutaciones que derivan en su inactivación. Dichos genes son: la presenilina i (PSENI), el potenciador de presenilina ii (PSENEN) y la nicastina NCSTN<sup>(15)</sup>. Estos genes están implicados en la codificación del complejo transmembrana de la  $\gamma$ -secretasa. La  $\gamma$ -secretasa cataliza la escisión de proteínas de membrana incluyendo precursores amiloides y los receptores Notch. La vía de las Notch está involucrada en determinar la supervivencia celular y diferenciación de linaje. En la piel está relacionada con la diferenciación de la epidermis y el folículo piloso. Estudios en animales han demostrado que la alteración de la  $\gamma$ -secretasa resulta en trastornos epidérmicos así como del folículo que son histopatológicamente similares a los de los quistes de pacientes con HS<sup>(16)</sup>.

**Interleuquina 1 y el inflamosoma:** El entendimiento de la inflamación en la HS pasa por el inflamosoma<sup>(17,18)</sup>. Este grupo de complejos proteicos reconocen estímulos que controlan la producción de citoquinas proinflamatorias que regulan aspectos importantes de la inflamación, reparación tisular y muerte tisular. El ensamblaje del inflamosoma es inducido por la deregulación de factores endógenos y exógenos que resultan en la liberación de la interleuquina-1b (IL-1b)<sup>(19)</sup>. Entre los factores endógenos se encuentran los polimorfismos de los receptores Notch, la  $\gamma$ -secretasa y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), hormonas endógenas, la resistencia a la insulina y el estrés metabólico como glucosa extracelular elevada. Entre los factores exógenos se encuentran otros como el tabaco o el microbioma. Los inflamosomas son también



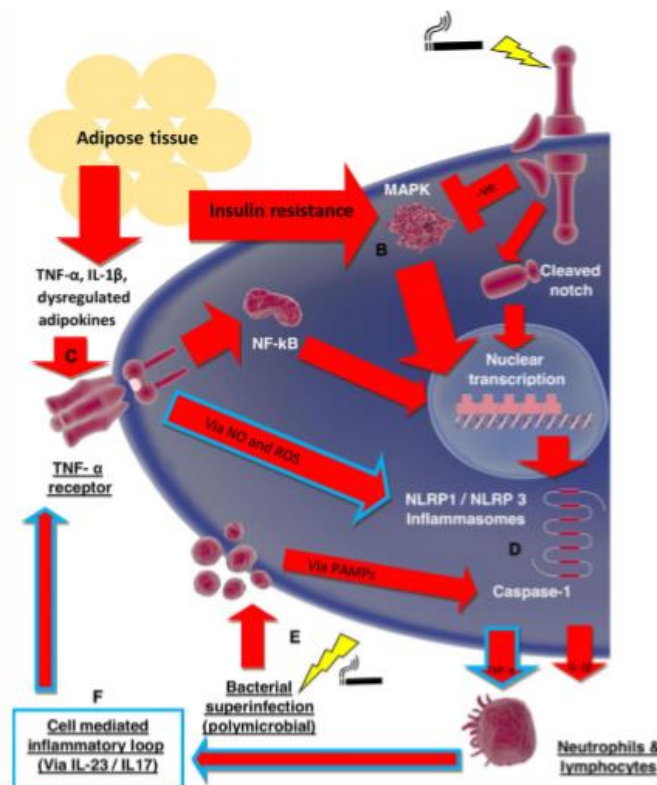
capaces de reconocer señales de peligro, evidenciando así el papel de la respuesta inmune innata<sup>(20)</sup>. La IL-1b juega un papel crucial en la perpetuación de la inflamación. Análisis tisulares han demostrado la implicación de numerosas citoquinas que presentan sus niveles elevados tales como: IL-1b, IL-12, IL-17, IL-23 y el TNF- $\alpha$ . Por otro lado, los análisis serológicos muestran elevaciones de las interleuquinas IL-1b, IL-6 e IL-17, así como del TNF- $\alpha$ <sup>(21, 22)</sup>.

Se ha demostrado una elevación en los niveles de la IL-1b en muestras de tejido de las lesiones hasta 31 veces por encima de la piel sana. Existe, asimismo, una relación entre los niveles de la IL-1b y la severidad de los síntomas. Es por todo esto que esta citoquina es la diana terapéutica de los antagonistas selectivos del receptor de la IL-1 (anakinra)<sup>(23)</sup>(Véase Figura 1)

**Figura 1.**

6

DA Vekic *et al.*



**Figure 6** Inflammasome. MAPK, mitogen-activated protein kinase; TNF $\alpha$  tumor necrosis factor  $\alpha$ ; IL, interleukin; NO, nitrous oxide; ROS, reactive oxygen species; NF- $\kappa$ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; NLRP1, nucleotide-binding oligomerisation domain-like receptor-1; NLRP3, nucleotide-binding oligomerisation domain-like receptor-3.

**Microbioma y biofilm:** Como es sabido, el ser humano convive con determinados microorganismos en una relación simbiótica. Las modificaciones en esta flora están relacionadas con el desarrollo de patologías autoinmunes tales como la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>(24, 25)</sup>. En el caso de la HS también ha quedado demostrado mediante diversos estudios la existencia de biofilm en los folículos pilosos así como en los *sinus* de los trayectos fistulosos<sup>(26, 27)</sup>.

Todavía no está claro cuál es el papel del biofilm en la génesis de la HS; sin embargo, parece adecuado suponer que la presencia de microorganismos en el folículo piloso constituyan un estímulo para la producción de citoquinas a partir de la cascada inflamatoria como consecuencia del reconocimiento de patógenos por los receptores Toll-like<sup>(27)</sup>.

#### **Otros factores predisponentes**

**Tabaco:** un alto porcentaje de los pacientes que padecen la HS son fumadores, llegando a cifras de entre el 70% y el 90%<sup>(28, 29)</sup>. Esto puede explicarse debido a que la nicotina contenida en el tabaco activa la producción de la IL-10, que se relaciona con trastornos en la vía de señalización de la  $\gamma$ -secretasa y los receptores Notch<sup>(30)</sup>.

**Obesidad:** Cabe destacar que la mayoría de los pacientes con HS son obesos o presentan IMC elevados y que además la obesidad es un estado pro-inflamatorio crónico. Si bien es cierto que el síndrome metabólico presenta una importante relación con la HS, se cree que actúa sobre todo exacerbándola y no como factor precipitante<sup>(31, 32)</sup>.

**Factores hormonales:** existe una teoría basada en el hiperandrogenismo, cuyas bases pueden explicarse con ciertos datos epidemiológicos como la mayor tasa de HS en el sexo femenino, el comienzo de la misma tras la menarquia o adolescencia, así como la mejoría observada en mujeres durante el puerperio o después de la menopausia<sup>(28, 29)</sup>.

**Ropa ajustada:** la fricción y el cizallamiento favorecen la rotura de los folículos y la consiguiente aparición de lesiones.

**Desodorante y depilación:** irritan las zonas afectas exacerbando la enfermedad<sup>(31, 32)</sup>.

**Fármacos:** algunos como la isotretinoína o los anticonceptivos orales favorecen el desarrollo de la HS<sup>(33)</sup>. Paradójicamente otro como los anti-TNF- $\alpha$  usados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, incluida la propia HS, también pueden contribuir a la aparición de la HS<sup>(34)</sup>.

#### **1.1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Son muy diversas las lesiones que pueden aparecer en la HS; sin embargo, son típicos los nódulos, las fístulas y los abscesos de carácter inflamatorio, dolorosos y profundos<sup>(35)</sup>. Son frecuentes también los doubles comedones que se hayan sobre todo en los pliegues intertriginosos de los niños y que podrían ser precursores de las lesiones de la HS<sup>(36)</sup>.

Los nódulos inflamatorios son las lesiones primarias de la HS mientras que las fístulas, los comedones o las cicatrices son consecuencia de la recurrencia y cronicidad de la enfermedad.

**Nódulos inflamatorios:** lesiones cuya característica principal es el dolor. Posteriormente progresan y forman abscesos de los que es habitual que salga el contenido de la unidad pilosebácea provocando así una mejoría del dolor<sup>(37)</sup>.

**Fístulas:** lesiones que se caracterizan por la salida esporádica de material seropurulento y maloliente en paciente con HS de larga evolución<sup>(38)</sup>.

**Comedones:** también se presentan en aquellos casos de larga evolución siendo muy típicos los de doble cabeza<sup>(39)</sup>.

**Cicatrices:** lesiones mucho más aparatosas que pueden tener repercusiones más graves como alteración de la movilidad u obstrucción del drenaje linfático provocando así la aparición de linfedemas<sup>(40)</sup>.

En lo que respecta a la localización de las lesiones hay un predominio en zonas como las axilas, las ingles, los glúteos así como las áreas perineal, perianal, mamaria e inframamaria. La localización de las lesiones se ve influida por factores como el sexo, presentándose en el sexo femenino sobre todo en la región inframamaria, axilar e inguinal. Por su parte los varones presentan una localización diferente predominando en zonas como los glúteos, la región perianal y otras más infrecuentes como la nuca o la región retroauricular<sup>(41, 42, 43)</sup>.

Se han reconocido 3 fenotipos de HS según Canoui-Poittrine et al. En primer lugar, aquellos con fenotipo LC1 (axilo-mamaria) tenían predominio de lesiones en las mamas y las axilas, presentando además un mayor riesgo de aparición de cicatrices hipertróficas<sup>(44)</sup>. El fenotipo LC2 (folicular) presentaba también lesiones en orejas, tórax, espalda y piernas con un predominio de afectación folicular, más típicamente en varones, fumadores, cuya enfermedad era más grave. El último fenotipo LC3 (glúteo) presentaba lesiones de localización glútea y la gravedad de la HS era menor<sup>(45)</sup>. Un último fenotipo, la HS fulminante, fue descrito de forma reciente. Este es más frecuente en varones de procedencia afro-caribeña asociando, junto a la HS, sintomatología reumática del tipo de artritis y/o espondilitis<sup>(46)</sup>. Es importante destacar que la HS transcurre en forma de brotes los cuales se manifiestan como exacerbación del dolor o de la supuración. Típicamente estos brotes aparecen en las mujeres justo antes de la menstruación<sup>(47)</sup>.

La HS afecta de forma significativa a la calidad de vida de los pacientes. Esto queda reflejado en el Dermatology Life Quality Index (DLQI), un cuestionario que evalúa la calidad de vida de pacientes con patología dermatológica, causando la HS una repercusión mucho mayor que la de otras enfermedades dermatológicas<sup>(48)</sup>.

**Figura 2. Manifestaciones clínicas de la HS. Extraído de Martorell et al<sup>(15)</sup>**



*A) Lesiones lineales axilares infiltradas y dolorosas. B) Nódulos inflamatorios y abscesos supurativos en las nalgas. C) Abscesos que coalescen en la ingle derecha.*

#### **1.1.5. ESCALAS DE GRAVEDAD**

Son varios los modelos empleados para clasificar y estadificar la HS, desde cualitativos como la estadificación de Hurley hasta cuantitativos como Sartorius, el método de Sartorius modificado o el Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA). Si bien todos ellos presentan diferencias entre sí, es el Hurley el más empleado en la práctica clínica habitual.

##### **Estadificación de Hurley**

El primero en aparecer, ampliamente utilizado debido a su sencillez así como su rapidez de uso. Estadifica la HS en 3 niveles en función de su gravedad. Presenta una serie de desventajas por ser un modelo cualitativo y estático que no valora el número de lesiones en cada área ni el número de zonas afectas por la HS. Además tiene en cuenta otros aspectos permanentes como las cicatrices, lo que le hace poco eficaz para valorar la respuesta al tratamiento (véase Tabla 1)<sup>(15)</sup>.

**Tabla 1. Estadificación de Hurley. Modificado de Martorell et al<sup>(15)</sup>.**

Estadio	Abscesos	Tractos fistulosos/cicatrización
I	Uno o más	No
II	Separados en el espacio y recurrentes	Escasa afectación
II	Múltiples	Múltiples

### **Puntuación de Sartorius (Hidradenitis suppurativa score o Sartorius score)**

Posterior a la estadificación de Hurley, fue creada inicialmente y y posteriormente modificada por el mismo Sartorius<sup>(49, 50)</sup>. El método de Sartorius original considera ciertos aspectos como la distancia o la presencia de piel normal entre dos lesiones significativas. También se valora cada área afecta por la HS de forma aislada y se puntúa cada tipo de lesión (absceso, fístula drenante, fístula no drenante, nódulo inflamatorio, nódulo no inflamatorio, cicatriz hipertrófica). Del resultado de la suma de los anteriores puntos a evaluar se obtiene un valor<sup>(49, 50)</sup>.

### **Puntuación de Sartorius score modificado**

Por su parte en la puntuación de Sartorius modificada se concede una mayor relevancia a la evolución de la HS con respecto al tratamiento por lo que se centra más en la existencia o no de lesiones de carácter inflamatorio (nódulos y fístulas) sobre todo en 3 regiones (axilas, ingles y glúteos). Otra diferencia es que se obtienen dos puntuaciones diferentes, una para cada región estudiada y otra general (Véase tabla 2)<sup>(15)</sup>. Información adicional como el nivel de dolor sufrido por el paciente, examinado mediante una escala de visual analógica (EVA) o un recuento de los forúnculos en el plazo de un mes serviría para completarla de forma importante<sup>(51)</sup>.

Si bien es cierto que presenta alguna ventaja como la escasa variabilidad inter-observador o que se relaciona adecuadamente con la existencia de factores de riesgo, tiene otras desventajas como su limitación en los casos en los que lesiones separadas confluyen o que deja sin valorar la región submamaria de forma individual<sup>(52)</sup>.

**Tabla 2. Sartorius score modificado. Extraído de Martorell et al<sup>(15)</sup>.**

Puntos	Puntos	
<i>Axila derecha</i>	<i>Axila izquierda</i>	
Nódulos y fistulas	Nódulos y fistulas	
Distancia máxima	Distancia máxima	
Hurley III sí/no	Hurley III sí/no	
<i>Ingle derecha</i>	<i>Ingle izquierda</i>	
Nódulos y fistulas	Nódulos y fistulas	
Distancia máxima	Distancia máxima	
Hurley III sí/no	Hurley III sí/no	
<i>Región glútea derecha</i>	<i>Región glútea izquierda</i>	
Nódulos y fistulas	Nódulos y fistulas	
Distancia máxima	Distancia máxima	
Hurley III sí/no	Hurley III sí/no	
<i>Otras localizaciones</i>		
Nódulos y fistulas		
Distancia máxima		
Hurley III sí/no	Suma total	
Parámetros	Puntos/ parámetro	
1. Número de zonas afectadas	3	
Tres puntos por zona		
2. Número y gravedad de las lesiones		
Nódulos	1	
Fistulas	6	
3. Distancia mayor entre 2 lesiones relevantes (o tamaño si la lesión es única)		
< 5 cm	1	
5-10 cm	3	
> 10 cm	9	
4. ¿Están todas las lesiones claramente separadas por piel normal?		
Sí	0	
No (Hurley III)	9	
Reportado por el paciente (no incluido en el score):		
Número de forúnculos durante el último mes ----		
Dolor de la lesión más sintomática ----		
Escala visual analógica (VAS [0-10])		

*El dermatólogo anota*  
Las regiones afectadas: axilar, inguinal, glútea (derecha/izquierda), u otras áreas; 3 puntos por área  
El número y tipo de lesiones, con su puntuación correspondiente (nódulo 1 punto, fistula 6 puntos) en cada zona  
La distancia mayor entre 2 lesiones relevantes (o tamaño si la lesión es única) en cada zona: < 5 cm, 1 punto; 5-10 cm, 3 puntos; > 10 cm, 9 puntos  
Si las lesiones están separadas por piel normal: sí, 0; no (= Hurley III), 9 puntos  
Se anotan y se suman las puntuaciones de cada área para resultar en la puntuación total del paciente  
El dolor o molestia de la lesión más sintomática en el momento de la consulta se valora mediante una (VAS), del 0 al 10

## Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA)

Al igual que el modelo de Sartorius evalúa la respuesta al tratamiento lo que posibilita seguir la evolución de la enfermedad. Categoriza la HS en función de su gravedad (el último HS-PGA en 6 grados) considerando el conjunto de abscesos, fistulas, nódulos inflamatorios y nódulos no inflamatorios (sumando todas las zonas afectadas por la enfermedad<sup>(53)</sup>. Por su sencillez y dinamismo es uno de los modelos más empleados en ensayos clínicos, con la desventaja de que valora de forma conjunta las zonas afectadas (Véase tabla 3)<sup>(15)</sup>.

**Tabla 3. HS-PGA. Extraído de Martorell et al<sup>(15)</sup>.**

Categoría	Descripción
Sin lesiones	0 ABS, 0 DF, 0 IN, 0 NIN
Mínimo	0 ABS, 0 DF, 0 IN, $\geq 1$ NIN
Leve	0 ABS, 0 DF, $< 5$ IN 1 (ABS o DF), 0 IN
Moderado	0 ABS, 0 DF, $\geq 5$ IN 1 (ABS o DF), $\geq 1$ IN
Severo	2-5 (ABS o DF), $< 10$ IN
Muy severo	2-5 (ABS o DF), $\geq 10$ IN > 5 (ABS o DF)

### **Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR):**

Al igual que los anteriores también mide la respuesta terapéutica con la finalidad de determinar la gravedad para así definir un objetivo clínico<sup>(54)</sup>.

El HiSCR se define como una disminución  $\geq 50\%$  en el número de lesiones inflamatorias (suma abscesos y nódulos inflamatorios) sin que haya un aumento en la cifra de abscesos o fístulas drenantes respecto a la situación previa del paciente<sup>(54)</sup> (Véase tabla 4)<sup>(15)</sup>.

Una de sus grandes ventajas es que únicamente tiene en cuenta lesiones dinámicas (inflamatorias) excluyendo así las lesiones residuales como las cicatrices.

**Tabla 4. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) Extraído de Martorell et al<sup>(15)</sup>**

$\geq 50\%$ de reducción desde basal del número total de abscesos y nódulos inflamatorios (AN) No aumento del número de abscesos No aumento del número de fístulas drenantes
--

### **1.1.6. TRATAMIENTO:**

El tratamiento de la HS tiene cierta complejidad. Las estrategias terapéuticas varían en función de la gravedad de la misma, disponiendo de herramientas muy diversas que incluyen antibióticos, inhibidores del TNF- $\alpha$ , antiandrogénicos, antidiabéticos, glucocorticoides y la cirugía. Los fármacos citados están orientados a controlar la inflamación y fibrosis de la HS, sin embargo, también es necesario mitigar el dolor y curar las heridas<sup>(55)</sup>.

Los hábitos higiénico-dietéticos tales como la pérdida de peso o abandono del hábito tabáquico son fundamentales y también deben ser recomendados puesto que son factores que están asociados a la HS<sup>(56)</sup>.

Cabe destacar que a pesar de todos los avances y esfuerzos hay una gran variabilidad interindividual en cuanto a la respuesta terapéutica y que aún no hay ningún tratamiento curativo.

### **Antibióticos**

Constituyen la primera línea de tratamiento contra la HS leve-moderada. La mayoría de las lesiones presentan crecimiento bacteriano, predominantemente de estafilococo *aureus* coagulasa negativos<sup>(57)</sup>. Los antibióticos han sido el pilar fundamental del tratamiento desde que en 1983 el estudio Clemmensen et al observaron una clara mejoría de la HS en pacientes tratados con clindamicina 1% con respecto al placebo<sup>(58)</sup>.

La indicación para el tratamiento de la HS leve es clindamicina tópica al 1% y cambiar a otro antibiótico oral como doxiciclina o tetraciclina si no hay respuesta<sup>(59)</sup>.

Formas más extensas de la enfermedad requieren la combinación de fármacos como clindamicina con rifampicina (300mg de cada fármaco cada 12h vía oral durante 10 semanas) o rifampicina con moxifloxacino y/o metronidazol<sup>(60)</sup>.

Dos aspectos por los que la rifampicina es una opción idónea son que reduce la tasa de infección por *Clostridium difficile* como consecuencia de tratar de forma prolongada con clindamicina ya que es muy eficaz contra él y la otra ventaja es que tiene propiedades antiinflamatorias<sup>(61)</sup>.

### **Fármacos Biológicos**

En los casos de HS moderada-grave sin respuesta a antibióticos deben considerarse los fármacos biológicos. Los nuevos conocimientos acerca del papel de la disregulación inmunológica en la patogénesis de la HS hacen de los fármacos biológicos una nueva herramienta terapéutica.

Diferentes estudios han demostrado la eficacia de los inhibidores del TNF- $\alpha$ , sobre todo infliximab y adalimumab. Kimball et al demostró beneficios en el tratamiento con adalimumab con pauta de 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y después 40 mg semanales<sup>(62)</sup>.

Las biopsias cutáneas de áreas lesionales realizadas después del tratamiento con adalimumab han mostrado un descenso en los niveles de citoquinas inflamatorias<sup>(63)</sup>.

Por su parte el infliximab sigue otra pauta diferente con 5 mg/kg en las semanas 0,2 y 6 y después cada 8 semanas<sup>(64)</sup>.

### **Retinoides**

La explicación al empleo de los retinoides para la HS es su relación con otras patologías como el acné vulgar que también presenta queratinización folicular u oclusión por lo que la HS también debería beneficiarse del efecto antiqueratinizante y antiinflamatorio de dichos fármacos. La acitretina, ha producido resultado más optimistas que la isotretinoína en el tratamiento de la HS<sup>(65)</sup>.



## **Cirugía**

A pesar de los múltiples tratamientos médicos disponibles para la HS, son muchos los pacientes que requieren intervenciones quirúrgicas para reducir su carga lesional. La cirugía está indicada para los abscesos recurrentes refractarios a tratamiento médico, cicatrices y fibrosis cutáneas debidas a la inflamación crónica así como contracturas. Aunque no hay un procedimiento fijo parece que la escisión amplia con cierre por segunda intención es la que mejores resultados obtiene<sup>(66)</sup>.

Recientemente se está investigando acerca de la eficacia de la cirugía láser con dióxido de carbono con excelentes resultados que llegarían incluso a sustituir a la terapia medicamentosa<sup>(67)</sup>.

## **Otros**

El resto de tratamientos guardan relación con las múltiples asociaciones que presenta la HS con otras patologías. Es el caso por ejemplo de los antiandrógenos, empleados para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico con valoraciones subjetivas muy positivas por parte de mujeres con HS. La eficacia de los glucocorticoides por su parte se relaciona con su efecto antiinflamatorio, aunque no tienen excelentes resultados. Por último los antidiabéticos se emplean debido a la relación que tiene la HS con el síndrome metabólico, incluyendo la diabetes y la obesidad<sup>(68, 69, 70)</sup>.

### **1.1.7. HIDRADENITIS SUPURATIVA Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

Existen datos epidemiológicos que revelan que los pacientes con HS presentan una mayor prevalencia de comorbilidades que el resto de la población<sup>(69, 70)</sup>.

Estudios recientes han demostrado una relación entre la HS y el síndrome metabólico, que se trata de un trastorno multifactorial asociado a un mayor riesgo de aterosclerosis subclínica así como de enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>(71, 72, 73, 74)</sup>. Asimismo, una revisión sistemática indica que los factores de riesgo de ECV son significativamente más frecuentes en pacientes con HS con respecto a los sujetos control<sup>(75)</sup>.

Ciertas patologías que presentan un estado inflamatorio crónico como la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis o artritis psoriásica muestran también una relación importante con la aterosclerosis subclínica. El acelerado y prematuro desarrollo de la enfermedad aterosclerótica en estos trastornos inflamatorios ha sido relacionado con la inflamación crónica así como el efecto adicional de los factores de riesgo ECV tradicionales<sup>(76, 77, 78)</sup>.

Actualmente existen herramientas no invasivas y fáciles de interpretar que resultan muy útiles para revelar la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con patología inflamatoria crónica<sup>(79)</sup>. Así pues, la medida del grosor de la íntima-media de la carótida (cIMT) y detección de placas mediante ultrasonografía carotídea permite conocer el estado macrovascular y la obtención de información acerca de la progresión de la enfermedad en estadios subclínicos<sup>(77, 78, 79, 80)</sup>. Un cIMT aumentado de tamaño es un

indicador de aterosclerosis arterial generalizada, además la aterosclerosis carotídea se asocia a aterosclerosis coronaria y la incidencia de placas carotídeas o un cIMT elevado es mayor en pacientes propensos a desarrollar patología coronaria<sup>(80, 81)</sup>.

Un estudio realizado por el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, España) investigó la asociación entre HS y aterosclerosis subclínica. Para ello se comparó la frecuencia de aterosclerosis subclínica (medida por el cIMT) entre pacientes con HS pero sin diabetes mellitus, patología renal crónica, historia de enfermedad cardiovascular u otra patología inflamatoria concomitante con un grupo control sano.

Los hallazgos obtenidos de la ultrasonografía revelaron un mayor cIMT en el grupo de HS que en el grupo control ( $0.615 \pm 0.097$  vs  $0.578 \pm 0.098$  mm;  $P = .012$ ). Tras ajustar en cuanto a edad, sexo, presión sanguínea, niveles séricos de LCL-c, HDL-c, tabaco e IMC, se observó que la HS permanecía como factor fundamental para presentar unos niveles más altos de cIMT. Además la inclusión de factores adicionales como la glucosa sérica o los niveles de triglicéridos no variaron los resultados. No sólo se observó asociación entre la HS y el cIMT sino también entre ésta y la presencia de placas carotídeas. Una fuerte correlación se observó entre el cIMT de los pacientes con HS y la edad al diagnóstico ( $r=0.615$ ,  $P < .0001$ ) así como la duración de la enfermedad ( $r= 0.453$ ,  $P < .0001$ ).

Los resultados de este estudio muestran que aquellos pacientes con HS y sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular presentan una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica medida por cIMT en comparación con sujetos control emparejados por sexo y edad. Las placas carotídeas también son más frecuentes en pacientes con HS que en los controles. Sin embargo esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa en aquellas HS con un nivel de gravedad moderado-severo.

La formación de placas carotídeas se considera uno de los pasos finales en el proceso de la aterogénesis y está fuertemente asociado a un mayor riesgo de patología cardiovascular en comparación con un elevado cIMT<sup>(81, 82)</sup>. Sin embargo el cIMT también se asocia de forma independiente con un riesgo elevado tanto de patología coronaria como de ictus<sup>(81, 82)</sup>.

El mecanismo por el cual se desarrolla de forma prematura la aterosclerosis en pacientes con HS podría explicarse por la alta prevalencia de los factores de riesgo tradicionales de ECV, tales como el tabaco o la obesidad. Sin embargo, como se comentó anteriormente en el estudio se ajustaron también estos factores lo que hace pensar que la HS por si misma al igual que otras patologías inflamatorias crónicas sea un factor de riesgo de aterosclerosis independientemente de los factores de riesgo clásicos.

Por otro lado este estudio muestra una importante correlación entre la gravedad de la HS y la aterosclerosis.

El mecanismo de aterogenicidad provocado por la inflamación es complejo<sup>(83)</sup>, aunque se sabe que la inflamación crónica y sistémica daña el endotelio vascular provocando

una alteración en su función que sería el primer paso en el proceso aterosclerótico. Las células inflamatorias y las citoquinas proinflamatorias que se pueden observar en la HS también estarían implicadas en la disfunción endotelial y el consiguiente desarrollo de la aterosclerosis precoz<sup>(76)</sup>.

#### **1.1.8. HIDRADENITIS SUPURATIVA Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO Y LA INSULINO-RESISTENCIA**

Como ya se ha comentado anteriormente, la HS es considerada un trastorno inflamatorio sistémico que se extiende más allá de la piel. Existe amplia evidencia de asociación entre la HS y otras comorbilidades entre las que se encuentran los factores de riesgo cardiovascular, la patología articular inflamatoria, la enfermedad inflamatoria intestinal o los trastornos endocrinos<sup>(84-87)</sup>.

En relación a los factores de riesgo cardiovascular, la HS ha sido relacionada con gran cantidad de ellos: diabetes mellitus (DM), dislipemia, obesidad o síndrome metabólico<sup>(75)</sup>. Cabe destacar que el rápido y prematuro desarrollo de aterosclerosis en pacientes que padecen HS es independiente de dichos factores de riesgo cardiovascular<sup>(88, 89)</sup>; sin embargo estos factores de riesgo también pueden favorecer el proceso. La resistencia a la insulina (RI) constituye el mejor predictor de DM tipo 2 y juega un papel central en el elevado riesgo cardiovascular del síndrome metabólico<sup>(90)</sup>.

Las alteraciones metabólicas provocadas por la RI estarían implicadas en el proceso aterosclerótico y la patología cardiovascular. Esto ocurre no sólo por el incremento sérico de glucosa o variación de los niveles de insulina sino porque también favorece otros mecanismos entre los que se ven implicados la dislipemia o la hipertensión arterial<sup>(91, 92)</sup>. Por su parte, estudios centrados en la insulina, la diabetes o el desbalance en los niveles de glucosa muestran que pacientes con HS son más propensos a presentar hiperglucemia y diabetes que los sujetos control<sup>(93, 94)</sup>.

Un estudio llevado a cabo por el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla trató de observar dicha asociación. Se trata de un estudio de casos y controles con un total de 137 participantes de entre los cuales 76 presentaban HS y 61 controles. Pudo comprobarse que no existen diferencias significativas entre sujetos y controles en cuanto a niveles de triglicéridos. Sin embargo el grupo de pacientes con HS presentó mayor peso, IMC, perímetro de cintura, presión arterial sistólica y diastólica que el grupo control. Por otro lado, los niveles de glucosa en ayuno, de insulina así como el Homeostasis Model Assessment (HOMA) para evaluar la RI también fueron superiores en los casos de HS. La prevalencia de **síndrome metabólico (SM)** fue, asimismo, tres veces superior. Para valorar el papel de la gravedad de la HS en los resultados se hicieron 2 subgrupos de acuerdo a su HS-PGA (>3 ó <3). No se observaron diferencias en cuanto al MS ni el HOMA, mientras que la IR sí fue más prevalente en aquellos casos de HS moderada-grave; sin embargo, dicha asociación no alcanzó significación estadística. Lo que muestran estos resultados es que los pacientes con HS presentan prevalencias mayores de RI y también de SM. Esto sugiere que la HS predispone al desarrollo de RI.

Una explicación a los resultados obtenidos en este estudio podría ser que la presencia de inflamación crónica que aparece como consecuencia de la continua secreción de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$  y IL-6, 7 y 8) en pacientes con HS favorecería la aparición de RI<sup>(95)</sup>. De gran importancia parece ser el TNF- $\alpha$  puesto que es considerado uno de los principales agentes responsables de la patogénesis de la HS y al mismo tiempo de los desajustes en la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina<sup>(96, 97)</sup>. Actuando sobre los adipocitos y células musculares, el TNF- $\alpha$  altera la señalización de la insulina o ciertas citoquinas como la adiponectina que también regula la sensibilidad a la insulina<sup>(97, 98)</sup>. La IL-6 por su parte induce RI en los hepatocitos<sup>(99)</sup>.

En cuanto al SM ocurre parecido. El estado inflamatorio crónico de la HS provoca alteraciones en los Linfocitos T1 y 17, así como las interleuquinas 12 y 23, favoreciendo el desarrollo de la resistencia a la insulina, trastornos en la adipogénesis y el metabolismo normal de los lípidos<sup>(93)</sup>.

## **1.2. ADIPOQUINAS**

### **1.2.1. CONCEPTO**

Las adipoquinas son moléculas secretadas por los adipocitos y las células del sistema inmune que tienen no sólo actividad metabólica sino que también juegan un papel en la inmunomodulación<sup>(102, 103)</sup>.

Existen diversos tipos de tejido adiposo entre los que se encuentran el tejido adiposo pardo y el tejido adiposo blanco, que a su vez se compone de tejido adiposo visceral (en íntima relación con los órganos) y el tejido adiposo subcutáneo. El tejido adiposo blanco juega un papel metabólico fundamental mediante la secreción de numerosas moléculas entre las que se encuentran las adipoquinas, llegando a ser considerado como un auténtico órgano endocrino<sup>(104)</sup>.

Gran cantidad de adipoquinas son liberadas por el tejido adiposo visceral entre las que se incluyen la leptina, resistina, visfatina, adiponectina, quemerina, angiotensinógeno, apelina y omentina. Además, participa en la secreción de otras sustancias como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 o la proteína quimiotáctica de monocitos 1 que tienen acciones proinflamatorias y protrombóticas<sup>(105, 106)</sup>.

La importancia de estas adipoquinas radica en su capacidad para alterar la función endotelial, intervenir en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, jugar un papel esencial en la aparición de la resistencia a la insulina y favorecer la inflamación, incluyendo la inflamación de la piel. Cualquier modificación anatómica o funcional de este "órgano", como por ejemplo la obesidad provoca cambios en el perfil de secreción de las adipoquinas<sup>(106, 107)</sup>.

### **1.2.2. OMENTINA**

También conocida como intelectina-1, puede encontrarse en múltiples órganos entre los cuales destaca el tejido adiposo blanco epicárdico y de las arterias coronarias<sup>(108, 109)</sup>. Su síntesis y secreción depende fundamentalmente de la región estromal vascular del tejido adiposo visceral. Está implicada en la estimulación de la sensibilización a la insulina y en incrementar el efecto de la misma en el tejido adiposo subcutáneo así como modular la respuesta inflamatoria<sup>(108, 109)</sup>.

Se trata de una proteína compuesta por 313 aminoácidos codificada por 2 genes del cromosoma 1 que activa el consumo de glucosa en los adipocitos inducido por la insulina. Puede ser detectada con niveles de 100-800 ng/ml y su concentración es menor en obesos, diabéticos tipo 2, síndrome metabólico y disfunción endotelial, aumentando con la pérdida de peso<sup>(109, 110)</sup>.

La omentina participa en la regulación del metabolismo glucídico y la B-oxidación de los lípidos. También favorece la reducción de la inflamación endotelial gracias a la expresión de AMPK/eNOs e inhibición de las moléculas de adhesión y trombogénicas. Además facilita la angiogénesis mediante el incremento de los niveles de VEGF. Por todas estas acciones, antiinflamatorias y metabólicas, presenta un importante papel en la modulación del desarrollo del daño cardiovascular en la obesidad y diabetes mellitus tipo 2 como factor común<sup>(111)</sup>.

### **1.2.3. APELINA**

La apelina es un péptido endógeno que actúa como ligando del receptor APJ del complejo de la proteína G<sup>(112)</sup>. Dicho receptor (APJ) es codificado por el gen APLNR y guarda una estrecha relación con el receptor de la angiotensina<sup>(113)</sup>. Por su parte la apelina se codifica por el gen APLN del cromosoma X<sup>(114)</sup> y al igual que la angiotensina II es sustrato de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2)<sup>(115)</sup>. Inicialmente es secretada como un prepropéptido que se metaboliza en péptidos de menor tamaño entre los que se encuentra sobre todo la apelina-17<sup>(116)</sup>.

Mediante técnicas de inmunohistoquímica se pudo demostrar que la apelina-17 tiene una gran expresión en tejidos como el corazón, la piel, el cerebro, el timo, las células endoteliales o los condrocitos<sup>(117)</sup>. Asimismo, se demostró que la apelina también se libera por el tejido adiposo formando parte de la familia de las adipoquinas e interviniendo en procesos proinflamatorios así como de la homeostasis de la glucosa o los lípidos<sup>(118)</sup>.

La gran distribución del complejo apelina/APJ, también conocido como sistema apelinérgico, sugiere su implicación en múltiples procesos fisiológicos tales como el control de la presión sanguínea, la respuesta endocrina al estrés, la contractilidad cardíaca, la angiogénesis y el metabolismo energético<sup>(119-123)</sup>.

Asimismo la apelina también interviene en procesos patológicos entre los que se encuentran el fallo cardíaco, la obesidad, diabetes y el cáncer<sup>(124-126)</sup>.

#### **1.2.4. VISFATINA**

Al igual que las anteriores, la visfatina es una adipoquina secretada por el tejido adiposo visceral<sup>(127)</sup>. Por una parte presenta efectos proinflamatorios, induciendo un aumento de TNF- $\alpha$  y de IL-6 en los monocitos<sup>(128)</sup> y además muestra cierto mimetismo insulínico; se une al receptor de insulina provocando la fosforilación de la tirosina resultando en una mayor absorción de glucosa<sup>(129)</sup>.

El papel de la visfatina en la inflamación y los trastornos metabólicos se explica mediante el incremento de la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9) así como del NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) en los monocitos y células endoteliales. Esto hace que tenga un papel importante en la patogénesis de la inflamación vascular en la obesidad y DM tipo 2. Así pues, niveles elevados de visfatina se correlacionan con un incremento de riesgo cardiovascular<sup>(130-132)</sup>.

#### **1.2.5. ADIPOQUINAS, INFLAMACIÓN Y TRASTORNOS METABÓLICOS**

Como ya se ha comentado la HS guarda una estrecha relación con el síndrome metabólico (SM). Curiosamente, aquellos individuos que padecen SM presentan a su vez un desbalance en los niveles de las adipoquinas. Esta alteración induce un estado proinflamatorio que favorece la aparición de trastornos metabólicos que están directamente implicados en la aparición de eventos cardiovasculares<sup>(133, 134)</sup>.

Por su parte, tal y como se demuestra en el estudio de Malara et al<sup>(135)</sup>, los niveles de determinadas adipoquinas (adiponectina, leptina y resistina) se encuentran alterados en la HS.

Los niveles elevados de estas adipoquinas en el tejido adiposo empeoran el curso de la enfermedad favoreciendo la inflamación sistémica evidenciando así la conexión que existe entre estas, la HS y los trastornos metabólicos<sup>(135)</sup>.

## **2. OBJETIVOS**

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. PRINCIPAL**

Determinar los niveles circulantes de omentina, apelina y visfatina en un grupo de pacientes con HS en comparación con un grupo de sujetos control emparejados por edad y sexo.

### **2.2. SECUNDARIO**

Conocer si existe una correlación entre los niveles séricos de las adipoquinas y la gravedad de la hidradenitis supurativa.



## **3. METODOLOGÍA**

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1. TIPO DE ESTUDIO**

Se llevó a cabo un estudio transversal de casos y controles en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) en el que se incluyeron pacientes seguidos por el Servicio de Dermatología.

El protocolo del estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética institucional local. Asimismo, todos los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento informado por escrito.

#### **3.2. PARTICIPANTES**

En el presente estudio fueron incluidos 78 pacientes con HS que conformaron el grupo de los casos y 62 controles. Los 62 sujetos control fueron profesionales sanitarios del HUMV y pacientes que consultaron por trastornos dermatológicos no inflamatorios como verrugas, epitelomas o nevus melanocíticos.

El diagnóstico de HS fue realizado por dermatólogos, y todos los pacientes cumplían los tres siguientes criterios:

1. Presencia de lesiones típicas: nódulos (inflamatorios o no inflamatorios), abscesos, fístulas/sinus (exudativos o no exudativos), cicatrices o una combinación de estos.
2. Afectación de áreas típicas: axilar, inguinal, regiones inframamarias y anogenitales.
3. Curso evolutivo crónico y con recaídas.

Los **criterios de exclusión** que se emplearon para ambos grupos son los siguientes:

1. Edad < 18 años.
2. Antecedentes de enfermedad cardiovascular, considerando dentro de este grupo la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares o enfermedad arterial periférica.
3. Diabetes mellitus tipo 1 ó 2.
4. Enfermedad renal crónica (el valor límite de creatinina de todos los sujetos incluidos en el estudio fue <1,3 mg/dl) o enfermedad hepática crónica.
5. Historia de patologías inflamatorias concomitantes tales como: artritis reumatoide o espondiloartropatía, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades autoinmunes), o enfermedades inflamatorias cutáneas (psoriasis o dermatitis atópica, entre otras).
6. Patologías que puedan alterar el metabolismo glucídico como: síndrome de Cushing, trastornos del tiroides, síndrome de ovario poliquístico...

7. Pacientes que recibían tratamientos que podrían modificar al metabolismo de los carbohidratos (corticosteroides sistémicos, retinoides, ciclosporina, fármacos hipoglucemiantes...) en los 6 meses anteriores.

### **3.3. RECOGIDA DE DATOS**

#### **3.3.1. Datos demográficos**

Una vez obtenido el consentimiento informado por parte de los pacientes se procedió al examen clínico de aquellos con HS y fue llevado a cabo por dos dermatólogos. Para ello se recogieron datos demográficos, de historial médico así como de los tratamientos sistémicos que seguían los pacientes. Además, se obtuvieron, tanto en pacientes como en controles, las medidas de la talla, el peso, el IMC, la circunferencia de la cintura (WC) y la tensión arterial.

El IMC se obtuvo siguiendo la siguiente fórmula:  $\text{peso (kg)} / [\text{altura (m)}]^2$ . Por otro lado, se recogió información relativa a la HS, como la duración de la misma, la gravedad, así como tratamiento seguido tanto en la actualidad como en el pasado. Se dividió a los pacientes en función de la gravedad de la HS mediante el estadiaje HS- PGA obteniendo así dos grupos:

- ✓ Puntuación <3: HS leve
- ✓ Puntuación ≥3: HS moderada-severa-muy severa.

Se investigó en ambos grupos, casos y controles, la existencia de antecedentes de enfermedad cardiovascular precoz en familiares de primer grado así como factores de riesgo para la misma:

- ✓ Hipertensión: TAS > 140 mmHg, TAD > 90 mmHg o empleo de fármacos antihipertensivos.
- ✓ Hiperlipidemia: colesterol total en ayunas > 200 mg/dL, triglicéridos > 150 mg/dl o empleo de fármacos hipolipemiantes.
- ✓ Tabaquismo.

El diagnóstico de SM se llevó a cabo por la presencia de 3 o más criterios según NCEP-ATP III. La determinación del Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) se llevó a cabo de la siguiente forma:  $\text{nivel de insulina en ayunas } (\mu\text{UI/ml}) \times \text{nivel de glucosa en ayunas (mg/dL)} / 405$ . La IR se definió como un valor de HOMA-IR > 2,5.

### **3.3.2. Medidas antropométricas**

#### **3.3.2.1. IMC**

La talla y el peso fueron medidos tanto en casos como en controles por un mismo asistente en el momento del estudio y con los mismos instrumentos de medida.

#### **3.3.2.2. Perímetro abdominal**

Para esta medida el sujeto se encontraba en bipedestación y reposo. Se tomó como punto para llevarla a cabo el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca y se realizó en el momento de la espiración durante una respiración normal.

El punto de corte se fijó en 88 cm en la mujer y 102 cm en el varón.

#### **3.3.3. Estudios analíticos**

Las muestras de sangre se recogieron en ayuno y se evaluaron los niveles de visfatina, omentina y apelina, colesterol total (CT), colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos, glucosa, proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) y la velocidad de sedimentación globular (VSG).

Los niveles de las adipoquinas se analizaron mediante ELISA.

#### **3.3.4. Estudios estadísticos**

Se realizó una base de datos con el Software IBM SPSS Statistics con un nivel de significación estadística del 5%. Los resultados se presentan como porcentaje (número), media  $\pm$  desviación estándar (SD) o mediana y rango intercuartílico (RIQ), en función de la variable analizada.

Las variables omentina, visfatina, apelina y el HOMA-IR se estudiaron con el test U de Mann-Whitney. Las demás variables cuantitativas se compararon con la t Student. La prueba exacta de Fisher por su parte se empleó para el estudio de las variables cualitativas.

Finalmente se hizo un análisis mediante el modelo lineal general (ANCOVA) para constatar si las diferencias en los valores de las adipoquinas eran significativas después de ajustar por edad, el sexo y el IMC.

## **4. RESULTADOS**

#### 4.1. Características demográficas y clínicas

Las principales características demográficas, clínicas y de laboratorio quedan recogidas en la tabla 5. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad ( $p=0,18$ ) y el sexo ( $p=0,62$ ) entre el grupo de pacientes con HS y el grupo control.

Por otra parte, los valores de ciertas variables como el tabaquismo, el IMC, el perímetro abdominal, la PAS y la PAD mostraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $P<0,05$ ).

Variable	Pacientes con HS (n=78)	Grupo control (n=62)	p
Edad, años	42,6 ± 11,7	45,4 ± 12,9	0,18
Sexo, Varones (%)	47,4	51,6	0,62
Tabaquismo, %	65,4	19,4	<b>&lt;0,0001</b>
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	29,4 ± 5,4	26,5 ± 4,5	<b>0,001</b>
Perímetro abdominal, cm	99,6 ± 13,9	91,4 ± 13,6	<b>0,001</b>
PAS, mm Hg	132,6 ± 16,4	124,2 ± 15,8	0,003
PAD, mm Hg	82,0 ± 13,8	76,9 ± 8,3	0,01
PCR, mg/dl	0,42 (0,17-0,89)	0,10 (0,10-0,20)	<b>&lt;0,0001</b>
HbA1c, %	5,2 ± 0,6	5,2 ± 0,3	0,61
LDL-c, mg/dl	116,6 ± 32,4	122,4 ± 29,2	0,28
HDL-c, mg/dl	46,0 (41,0-56,3)	52,5 (46,8-69,5)	<b>0,001</b>
Triglicéridos, mg/dl	99,4 ± 48,1	96,5 ± 66,3	0,76
Glucosa plasmática, mg/dl	94,9 ± 13,7	89,1 ± 8,1	0,004
Insulina plasmática, µIU/ml	10,6 (5,5-16,9)	7,4 (4,9-10,7)	0,006
HOMA-IR	2,2 (1,0-3,7)	1,5 (0,9-2,3)	0,005
Resistencia insulínica, %	46,2	19,4	<b>0,001</b>
Hipertensión, %	17,9	14,5	0,59
Dislipemia, %	13,0	16,1	0,60
Síndrome metabólico, %	34,5	11,5	<b>0,002</b>

Tabla 5. Los resultados aparecen expresados como media ± desviación estándar (SD); mediana (rango intercuartílico); número de casos (%). IMC, índice de masa corporal; HOMA-IR, Homeostatic model assessment for insulin resistance.

#### 4.2. Determinaciones analíticas

Los pacientes con HS presentaron valores significativamente mayores de glucosa e insulina plasmáticas y de PCR. Por otra parte, los valores de HDL-c fueron significativamente menores en los pacientes con HS en comparación con el grupo control. Por el contrario, los valores de HbA1c, de LDL-c y triglicéridos no mostraron diferencias significativas.

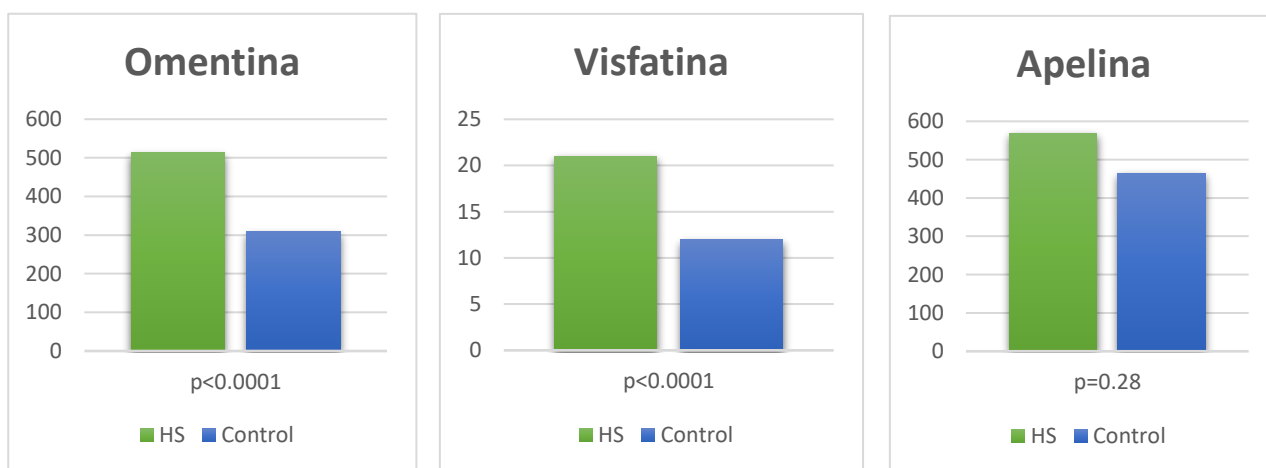
### 4.3. Prevalencia de síndrome metabólico y resistencia insulínica (según HOMA-IR)

Como puede verse en la tabla 5 los pacientes con HS presentaron una mayor prevalencia de SM y RI con respecto al grupo control (34,5% vs 11,5%;  $p=0,002$ ).

### 4.4. Niveles plasmáticos de las adipoquinas

Adipoquina	HS	Control	p
<b>Omentina, ng/ml</b>	513,1 (364,9-631,1)	309,0 (238,1-377,4)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Apelina, ng/ml</b>	569,6 (292,7-829,7)	465,1 (286,1-762,9)	0,28
<b>Visfatina, ng/ml</b>	21,7 (19,3-24,5)	12,3 (8,6-14,5)	<b>&lt;0,0001</b>

Tabla 6. Niveles plasmáticos de adipoquinas.



Como puede observarse en la tabla 6 el grupo de pacientes con HS presenta unos niveles significativamente superiores de omentina y de visfatina en comparación con el grupo control ( $p<0.0001$ ). Estas diferencias continuaban siendo estadísticamente significativas después de ajustar por edad, sexo e IMC: Por su parte, las diferencias en los niveles séricos de apelina entre ambos grupos no alcanzaron significación estadística ( $p=0.28$ ).

### 4.5. Correlación entre los niveles de adipoquinas y la gravedad de la HS.

Si estratificamos los resultados en función de la gravedad de la HS, los resultados obtenidos son los siguientes:

Variable	PGA < 3 (n=32)	PGA ≥ 3 (n=46)	p
<b>Omentina, ng/ml</b>	505,4 (371,9-604,4)	534,0 (357,2-652,6)	0,81
<b>Apelina, ng/ml</b>	541,5 (227,2-893,2)	587,9 (340,0-802,1)	0,71
<b>Visfatina ng/ml</b>	21,1 (17,7-24,6)	21,9 (19,9-24,4)	0,23

Tabla 7. Resultados expresados como media ± desviación estándar (SD).

En la tabla 7 se muestran los niveles de adipoquinas estratificados en relación a la gravedad de la HS ( $PGA < 3$  ó  $PGA \geq 3$ ). Puede observarse que no existen diferencias significativas en cuanto a los niveles de adipoquinas entre el grupo de pacientes con HS leve ( $PGA < 3$ ) y HS moderada-severa ( $PGA \geq 3$ ).



## **5. DISCUSIÓN**

Cumpliendo con el objetivo principal del estudio se investigó la variación de los niveles de omentina, visfatina y apelina en pacientes con HS y en sujetos control. En un segundo lugar, también se comprobó si existía relación entre los niveles de estas adipoquinas y la gravedad de la HS. Como se refleja en los resultados, los pacientes con HS presentaron niveles séricos significativamente más elevados de omentina y visfatina con respecto al grupo control. La apelina por su parte también mostró un incremento en sus niveles; sin embargo, no alcanzó la significación estadística. Las diferencias observadas en los valores de omentina y visfatina continuaban siendo significativas después de ajustar por edad, sexo e IMC. Por otra parte, en cuanto al objetivo secundario, quedó demostrado en nuestro estudio que no existía relación entre los niveles de las adipoquinas y la gravedad de la HS.

La omentina es un tipo de adipoquina secretada predominantemente por el tejido adiposo visceral. A pesar de que su acción antiinflamatoria parece clara, estudios recientes discuten sobre si la omentina cumple un papel protector o perjudicial en la DM2 y ECV. Diversos estudios transversales hallaron niveles séricos bajos de omentina en obesos en comparación con sujetos delgados así como niveles significativamente menores en pacientes con DM2 comparados con sujetos con buena tolerancia a la glucosa<sup>(136, 137)</sup>. En relación a la ECV los niveles de omentina se mantienen en niveles inferiores en pacientes con enfermedad coronaria<sup>(138,139)</sup>. Asimismo parece que tiene un efecto protector en pacientes con ictus isquémico<sup>(140,141)</sup>. En contraste con estos descubrimientos, el estudio KORA F4/FF4 llegó a la conclusión de que niveles elevados de omentina se asocian a mayor riesgo de padecer DM2<sup>(142)</sup>. En la misma línea están los resultados de otros estudios en los que se asociaron niveles elevados de omentina con mayor riesgo de ictus<sup>(143)</sup> así como su utilidad como predictor de ECV<sup>(144)</sup>.

Como ha quedado expuesto previamente, la omentina ha sido considerada como una adipoquina con efectos fundamentalmente antiinflamatorios. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que esta molécula también puede ejercer un efecto proinflamatorio<sup>(145)</sup>. Aunque desconocemos el motivo por el cual la omentina estaba elevada en nuestro grupo de pacientes con HS, podemos especular que esta adipoquina podría estar implicada en la patogénesis de la enfermedad. En este sentido, debe señalarse que la omentina puede inducir la activación del inflamasoma<sup>(146)</sup>, complejo multiproteico que es un importante inductor de la inflamación crónica en la HS<sup>(147)</sup>. En este sentido, se ha demostrado que el inflamasoma activado puede promover la secreción de la IL-1B, citoquina que parece desempeñar un papel crucial en la patogénesis de la HS<sup>(148)</sup>

En lo que respecta a la visfatina, aparte de su efecto proinflamatorio se sabe que presenta acciones insulín-like uniéndose a los receptores de insulina y ejerciendo así un papel importante en la IR y el SM<sup>(149)</sup>. Niveles elevados de visfatina se asocian a inflamación endotelial así como incremento del estrés oxidativo y de los niveles de citoquinas proinflamatorias<sup>(150)</sup>. Se ha demostrado la presencia de niveles séricos de visfatina elevados en pacientes con patología inflamatoria entre las que se encuentran

la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa <sup>(151)</sup>, la artritis reumatoide<sup>(152)</sup> y la psoriasis<sup>(153)</sup>.

Un estudio llevado a cabo en Ankara<sup>(154)</sup>, investigó acerca de las variaciones que se producían en los valores de visfatina en pacientes con HS. En este estudio, al igual que en el nuestro, se llegó a la conclusión de que pacientes con HS presentaban niveles de visfatina significativamente mayores que los controles y esto era independiente del IMC así como del tabaquismo. Considerando los efectos inmunomoduladores de la visfatina, es probable que esta proteína podría desempeñar un papel en la HS, mediante el incremento en la secreción de citoquinas proinflamatorias implicadas en la patogénesis de esta enfermedad, como el TNF- $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  o la IL-6

En lo que se refiere a la apelina, se han observado alteraciones en sus niveles séricos en diversas enfermedades inflamatorias crónicas. Sin embargo, basándonos en los resultados observados en nuestro estudio, no existen diferencias significativas en sus valores entre pacientes con HS y sujetos control.,

Estos resultados son acordes con el conocimiento previo que ya se tenía sobre la HS en cuanto que existe en estos pacientes una alteración de múltiples moléculas e interleuquinas derivando en trastornos inflamatorios sistémicos.

## **6. CONCLUSIONES**

## **6. CONCLUSIONES**

1. Los niveles séricos de omentina y visfatina fueron significativamente superiores en pacientes con HS en comparación con el grupo control.
2. Los pacientes con HS presentaron niveles superiores de apelina con respecto al grupo control, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos.
3. En este estudio no se observó asociación entre los niveles de las tres adipoquinas estudiadas y la gravedad de la HS.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol*. 2010;2(1):9-16.
2. Meixner D, Schneider S, Krause M, Sterry W. Acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(3):189-96.
3. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):539-61.
4. Esmann S, Jemec GB. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(3):328-32.
5. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(3):264-8.
6. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:596-601.
7. Shahi V, Alikhan A, Vazquez BG, Weaver AL, Davis MD. Prevalence of hidradenitis suppurativa: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dermatology*. 2014;229:154-8.
8. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: A chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:1144-50.
9. Jemec GB. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol* 1988;119: 345-50.
10. Jemec GB. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol* 1988;119: 345-50.
11. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2012;366(2):158-64
12. Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. Ethnicity and hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2014;134(11):2842-3.
13. Kelly G, Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation. *Int J Dermatol*. 2014;53:1186-96.
14. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gammasecretase gene mutations in familial acne inversa. *Science*. 2010;19;330:1065.
15. A. Martorell, F.J. García-Martínez, D. Jiménez-Gallo, J.C. Pascual, J. Pereyra-Rodríguez, L. Salgado y E. Vilarrasa. Actualización en hidradenitis suppurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106(9): 703-715

- 16: Pink AE, Simpson MA, Desai N et al. c-Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133: 601–7.
- 17: Gross O, Thomas CJ, Guarda G et al. The inflammasome: an integrated view. *Immunol. Rev.* 2011; 243: 136–51.
- 18: Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140: 821–32
- 19: Vekic DA, Frew JW, Woods J et al. Adopting the orphan: the importance of recognising hidradenitis suppurativa as a systemic auto-inflammatory disease. *Australas. J. Dermatol.* 2016; 57: 69
- 20: Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140: 821–32.
- 21: van der Zee HH, de Ruiter L, van den Broecke DG et al. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *Br. J. Dermatol.* 2011; 164: 1292–8.
- 22: Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S et al. Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2016; 152: 52 –9
- 23: Van Der Zee HH, Laman JD, de Ruiter L, Dik W, Prens EP. Adalimumab (antitumour necrosis factor-) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: An in situ and ex vivo study. *Br J Dermatol.* 2012;166:298-305.
- 24: Motta JP, Flannigan KL, Agbor TA, Beatty JK, Blackler RW, Workentine ML, et al. Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1006-1
- 25: Gill L, Williams M, Hamzavi I. Update on hidradenitis suppurativa: connecting the tracts. *F1000Prime Rep.* 2014 Dec 1;6:112.
- 26: Van Der Zee HH, de Ruiter L, Boer J, Van Den Broecke DG, Den Hollander JC, Laman JD, et al. Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. *Br J Dermatol.* 2012;166:98-106.
- 27: Gronau E, Pannek J. [Diagnosis and treatment of acne inversa]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002;127:1761-3. Review. German
- 28: Yosipovitch G, De Vore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:901-16, quiz 917-20. Review.
- 29: Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2014;28:1013-27.
- 30: Gill L, Williams M, Hamzavi I. Update on hidradenitis suppurativa: connecting the tracts. *F1000Prime Rep.* 2014 Dec 1;6:112.



- 31: Pedraz Muñoz J, Daudén E. Manejo práctico de la hidrosadenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:101-10.
- 32: Morgan WP, Leicester G. The role of depilation and deodorants in hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol*. 1982;118:101-2.
- 33: Pedraz Muñoz J, Daudén E. Manejo práctico de la hidrosadenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(2):101-10.
- 34: Faivre C, Villani AP, Aubin F, Lipsker D, Bottaro M, Cohen JD, et al. Hidradenitis suppurativa (HS): An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1153-9
- 35: Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2012;366:158-164.
- 36: Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:539-61.
- 37: Smith HS, Chao JD, Teitelbaum J. Painful hidradenitis suppurativa. *Clin J Pain*. 2010;26(5):435-44
- 38: Jemec GB, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(6):994-9.
- 39: Poli F, Jemec GBE, Revuz J. Clinical Presentation. En: Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ, editores. *Hidradenitis Suppurativa*. Heidelberg: Springer; 2006. p. 12-15.
- 40: Baughman SM, Cespedes RD. Unusual presentation of hidradenitis suppurativa with massive enlargement of penis. *Urology*. 2004;64(2):377-8.
- 41: Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:485-8
- 42: Micheletti RG. Natural history, presentation, and diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg [Interne]*. 2014;33 3 Suppl:S51-3.
- 43: Poli F, Wolkenstein P, Revuz J. Back and face involvement in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2010;221:137-41.
- 44: Canoui-Poitaine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: Latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1506-11.
- 45: Li CR, Jiang MJ, Shen DB, Xu HX, Wang HS, Yao X, et al. Two novel mutations of the nicastrin gene in Chinese patients with acne inversa. *Br J Dermatol*. 2011;165:415-8.
- 46: Moriarty B, Pink A, Creamer D, Desai N. Hidradenitis suppurativa fulminans: A clinically distinct phenotype? *Br J Dermatol [Internet]*. 2014;171:1576-8

- 47: Larralde M, Abad ME, Muñoz AS, Luna P. Childhood flexural comedones: A new entity. *Arch Dermatol* [Internet]. 2007;143:909-11.
- 48: Esmann S, Jemec GB. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(3):328-32.
- 49: Ahonen KA. Hidradenitis suppurativa. Chipping away at causes and cures. *Adv Nurse Pract*. 2010;18:31-3.
- 50: Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GBE. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2003;149:211-3.
- 51: Revuz J. Modifications to the Sartorius score and instructions for evaluating the severity of suppurative hidradenitis. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134:173-4.
- 52: Sartorius K, Killasli H, Heilborn J, Jemec GBE, Lapins J, Emtestam L. Interobserver variability of clinical scores in hidradenitis suppurativa is low. *Br J Dermatol*. 2010;162:1261-8
- 53: Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: A parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:846-55.
- 54: Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol*. 2014;171: 1434-42.
- 55: Andersen RK, Jemec GB. Treatments for hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):218-224.
- 56: Haslund P, Lee RA, Jemec GB. Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(6):595-600.
- 57: Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Bacteriology of hidradenitis suppurativa - which antibiotics are the treatment of choice? *Acta Derm Venereol*. 2014;94(6):699-702.
- 58: Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol*. 1983;22(5):325-8
- 59: van Rappard DC, Mekkes JR, Tzellos T. Randomized Controlled Trials for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):69-80.
- 60: Bettoli V, Join-Lambert O, Nassif A. Antibiotic Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):81-9.
- 61: Mendoça CO, Griffiths CE. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2006;154(5):977-8.

- 62: Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(12):846-55.
- 63: van der Zee HH, Laman JD, de Ruiter L, Dik WA, Prens EP. Adalimumab (antitumour necrosis factor- $\alpha$ ) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: an in situ and ex vivo study. *Br J Dermatol*. 2012;166(2):298-305.
- 64: Moriarty B, Jiyad Z, Creamer D. Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):986-7.
- 65: Tan MG, Shear NH, Walsh S, Alhusayen R. Acitretin: monotherapy or combined therapy for hidradenitis suppurativa? *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2016; 21(1):48-53
- 66: Burney RE. 35-Year Experience with Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *World J Surg*. 2017;41(11):2723-2730.
- 67: Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg*. 2010;36(2):208-13
- 68: van der Zee HH, Gulliver WP. Medical Treatments of Hidradenitis Suppurativa: More Options, Less Evidence. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):91-6
- 69: van der Zee HH, Gulliver WP. Medical Treatments of Hidradenitis Suppurativa: More Options, Less Evidence. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):91-6
- 70: Jennings L, Nestor L, Molloy O, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. The treatment of hidradenitis suppurativa with the glucagon-like peptide-1 agonist liraglutide. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):858-859.
- 69: Shyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:1144-1150.
- 70: Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acné inversa). *Dermatoendocrinol*. 2010;2:9-16.
- 71 Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, et al. Increased prevalence of metabolic síndrome in patients with acné inversa. *PLoS One*. 2012;7
- 72 Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic síndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):699-703.
- 73: Miller IM, Ellervik C, Vinding GR, et al. Association of metabolic síndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2014;150:1273-1280.
- 74: Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, Polishchuk I, Cohen AD. Hidradenitis suppurativa and metabolic síndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br J Dermatol*. 2015;173:464

- 75: Tzellos T, Zouboulis CC, Gulliver W, Cohen AD, Wolkenstein P, Jemec GB. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1142-1155.
- 76: Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:358-365.
- 77: Gonzalez Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:358-365
- 78: Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1074-1080.
- 79: Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:224-234
- 80: El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:661-666.
- 81: Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111-1115.
- 82: O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22
- 83: Späth F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for integrated treatment approach. *Br J Dermatol*. 2008;159(suppl):10-17.
- 84: Dauden E, Lazaro P, Aguilar MD et al. Recommendations for the management of comorbidity in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 32: 129–144
- 85: Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol* 2010; 2:9–16.
- 86: Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1144–1150.

- 87: Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MD. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:27–35.
- 88: Gonzalez-Lopez MA, Hernandez JL, Lacalle M et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 329–335.
- 89: Pascual JC, Gonzalez I, Corona D et al. Assessment of subclinical atherosclerosis in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1229–1238.
- 90: Ferraz-Amaro I, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Mejias R, Riancho-Zarrabeitia L, Gonzalez-Gay MA. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 710928.
- 91: Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JW, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS ONE* 2012; 7
- 92: Sanchez-Perez H, Tejera-Segura B, de Vera-Gonzalez A et al. Insulin resistance in systemic lupus erythematosus patients: contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35: 885–892.
- 93: Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70: 699–703.
- 94: Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE et al. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 71: 1144–50.
- 95: Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 619–644.
- 96: Maruotti N, d’Onofrio F, Cantatore FP. Metabolic syndrome and chronic arthritis: effects of anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Clin Exp Med* 2015; 15: 433–438.
- 97: Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. *Scientific World J* 2015; 2015: 479354.
- 98: Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2276–2283
- 99: Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002; 51: 3391–3399.
- 100: Arun B, Loffeld A. Long-standing hidradenitis suppurativa treated effectively with metformin. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 920–921.
- 101: Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1101–1108.

102. Y. Deng and P. E. Scherer, "Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1212, pp. E1–E19, 2010.
103. C. Procaccini, V. de Rosa, M. Galgani et al., "Role of adipokines signaling in the modulation of T cells function," *Frontiers in Immunology*, vol. 4, Article ID 332, 2013.
104. Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: Physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2007;17:275-83
105. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, et al. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007; 18: 313-25.
106. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 88: 29-33.
107. De Oliveira VL, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta*. 2013; 419: 87-94
108. Gürsoy G, Kirnap NG, Esbah O, et al. The relationship between plasma omentin-1 levels and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetic women. *Clin Rev Opin*. 2010; 2: 49-54
109. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 290:E1253-61
110. Zhou, Chan JY, Zhou L, et al. Linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharm*. 2013;11, 000-000 1.
111. Adrián Hernández-Díaz, Julio C. Arana-Martínez, Roxana Carbó, Tomás Espinosa-Cervantes, et al. Omentina: papel en la resistencia a la insulina, inflamación y protección cardiovascular. *Arch Cardiol Mex*. 2016; 86(3): 233-243.
112. Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, M. X., et al. (1998). Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ Receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 251, 471–476.
113. O'Dowd, B. F., Heiber, M., Chan, A., Heng, H. H., Tsui, L. C., Kennedy, J. L., et al. (1993). A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 136, 355–360.
114. Lee, D. K., Cheng, R., Nguyen, T., Fan, T., Kariyawasam, A. P., and Liu, Y., et al. (2000). Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J. Neurochem*. 74, 34–41.
115. Sato, T., Suzuki, T., Watanabe, H., Kadowaki, A., Fukamizu, A., Liu, P. P., et al. (2013). Apelin is a positive regulator of ace2 in failing hearts. *J. Clin. Invest*. 123, 5203–5211.

- 116: Habata, Y., Fujii, R., Hosoya, M., Fukusumi, S., Kawamata, Y., Hinuma, S., et al. (1999). Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 1452, 25–35.
- 117: De Falco, M., De Luca, L., Onori, N., Cavallotti, I., Artigiano, F., Esposito, V., et al. (2002). Apelin expression in normal human tissues. *In Vivo* 16, 333–336.
- 118: Trayhurn, P., Bing, C., and Wood, I. S. (2006). Adipose tissue and adipokines—energy regulation from the human perspective. *J. Nutr.* 136, 1935S–1939S.
- 119: Tatemoto, K., Takayama, K., Zou, M. X., Kumaki, I., Zhang, W., Kumano, K., et al. (2001). The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide- dependent mechanism. *Regul. Pept.* 99, 87–92.
- 120: Taheri, S., Murphy, K., Cohen, M., Sujkovic, E., Kennedy, A., Dhillo, W., et al. (2002). The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 291, 1208–1212.
- 121: O’Carroll, A. M., Don, A. L., and Lolait, S. J. (2003). APJ receptor mRNA expression in the rat hypothalamic paraventricular nucleus: regulation by stress and glucocorticoids. *J. Neuroendocr.* 15, 1095–1101.
- 122: Szokodi, I., Tavi, P., Földes, G., Voutilainen-Myllylä, S., Ilves, M., Tokola, H., et al. (2002). Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ. Res.* 91, 434–440.
- 123: Bertrand, C., Valet, P., and Castan-Laurell, I. (2015). Apelin and energy metabolism. *Front. Physiol.* 6:115.
- 124: Földes, G., Horkay, F., Szokodi, I., Vuolteenaho, O., Ilves, M., Lindstedt, K.A., et al. (2003). Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 308, 480–485
- 125: Boucher, J., Masri, B., Daviaud, D., Gesta, S., Guigné, C., Mazzucotelli, A., et al. (2005). Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 146, 1764–1771
- 126: Wang, Z., Greeley, G. H., and Qiu, S. (2008). Immunohistochemical localization of apelin in human normal breast and breast carcinoma. *J. Mol. Histol.* 39, 121–124.
- 127: Campanati A, Ganzetti G, Giuliadori K, Marra M, Bonfigli A, Testa R, Offidani A (2015) Serum levels of adipocytokines in psoriasis patients receiving tumor necrosis factor-alpha inhibitors: results of a retrospective analysis. *Int J Dermatol* 54(7):839–845
- 128: 13. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with pro-inflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol.* 2007;178:1748–1758.

- 129: 14. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426–430.
- 130: Lee, W.J.; Wu, C.S.; Lin, H.; Lee, I.T.; Wu, C.M.; Tseng, J.J.; Chou, M.M.; Sheu, W.H.H. Visfatin-Induced Expression of Inflammatory Mediators in Human Endothelial Cells through the NF-Kb pathway. *Int. J. Obes*. 2009, 33, 465–472.
- 131: Hung, W.C.; Yu, T.H.; Hsu, C.C.; Lu, L.F.; Chung, F.M.; Tsai, I.T.; Wang, C.P.; Lee, Y.J.; Hwang, J.Y.; Lu, Y.C. Plasma Visfatin Levels are Associated with Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Clin. Investig. Med*. 2015, 38, E100–E109
- 132: Dahl, T.B.; Yndestad, A.; Skjelland, M. Increased Expression of Visfatin in Macrophages of Human Unstable Carotid and Coronary Atherosclerosis. *Circulation* 2007, 115, 972–980.
- 133: Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-83.
- 134: Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
- 135: Malara A, Hughes R, Jennings L, Sweeney CM, Lynch M, Awdeh F, et al. Adipokines are dysregulated in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):792-3.
136. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655-1661.
137. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;88(1):29-33.
- 138: Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):811-814
- 139: Du Y, Ji Q, Cai L, et al. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):90.
- 140: Xu T, Zuo P, Cao L, Gao Z, Ke K. Omentin-1 is associated with carotid plaque instability among ischemic stroke patients. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(6):505-511.
- 141: Xu T, Zuo P, Wang Y, Gao Z, Ke K. Serum omentin-1 is a novel bio-marker for predicting the functional outcome of acute ischemic stroke patients. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(2):350-355.



- 142: Herder C, Kannenberg JM, Niersmann C, et al. Independent and opposite associations of serum levels of omentin-1 and adiponectin with increases of glycaemia and incident type 2 diabetes in an older population: KORA F4/FF4 study. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(4):277-286.
- 143: Menzel J, di Giuseppe R, Biemann R, et al. Omentin-1 and risk of myo-cardial infarction and stroke: results from the EPIC-Potsdam cohort study. *Atherosclerosis*. 2016;251:415-421.
- 144: Saely CH, Leherer A, Muendlein A, et al. High plasma omentin predicts cardiovascular events independently from the presence and extent of angiographically determined atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016;244:38-43.
- 145: Niersmann C, Hauck SM, Kannenberg JM, et al. Omentin-regulated proteins combine a pro-inflammatory phenotype with an anti-inflammatory counter-regulation in human adipocytes: A proteomics analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35:e3074.
- 146: Niersmann C, Hauck SM, Kannenberg JM, et al. Omentin-regulated proteins combine a pro-inflammatory phenotype with an anti-inflammatory counter-regulation in human adipocytes: A proteomics analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35:e3074.
- 147: Vekic DA, Frew J, Cains GD. Hidradenitis suppurativa, a review of pathogenesis, associations, and management. Part 1. *Australas J Dermatol* 2018; 59:267-277
- 148: (Witte-Händel E, Wolk K, Tsaousi A, et al. The IL-1 Pathway Is hyperactive in hidradenitis suppurativa and contributes to skin infiltration and destruction. *J Invest Dermatol* 2011; 139:1294-305.
- 149: Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005; 307(5708):426–430.
- 150: Mattu HS, Randeva HS (2013) Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol* 216(1):T17–T36.
- 151: Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H (2007) Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 178(3):1748–1758.
- 152: Lee YH, Bae SC (2018) Circulating adiponectin and visfatin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 21(3):664–672.
- 153: Gerdes S, Osadtschy S, Rostami-Yazdi M, Buhles N, Weichenthal M, Mrowietz U (2012) Leptin, adiponectin, visfatin and retinolbinding protein-4— mediators of comorbidities in patients with psoriasis? *Exp Dermatol* 21(1):43–47
- 154: Akdogan N, Alli N, Uysal PI, Topcuoglu C, Candar T, Turhan T. Visfatin and insulin levels and cigarette smoking are independent risk factors for hidradenitis suppurativa: a case-control study. *Arch Dermatol Res*. 2018;310:785-793.

# **AGRADECIMIENTOS**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres Cris y Luis, a mi hermana Cristina, por acompañarme en este camino tan duro como gratificante. A mis amigos y a Begoña.

A mi tutor Marcos, por ser un espejo en el que mirarse desde el primer día. Gracias por tus consejos, por tu implicación y por tus ánimos. Ha sido un verdadero placer.

Gracias.